

Aus der Nuklearmedizinischen Abteilung
(Leiter: Prof. Dr. D. Glaubitt)
der Medizinischen Klinik und Poliklinik
(Direktor: Prof. Dr. G. A. Neuhaus)
im Klinikum Westend der Freien Universität Berlin

Kinetik der Ganzkörper- und Organradio-
aktivität nach intravenöser Injektion
von ^{177}Lu bei Ratten

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Renate Marx geb. Wunderlich
aus Breslau/Schlesien

1978



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41550805_0027

Aus der Nuklearmedizinischen Abteilung
(Leiter: Prof. Dr. D. Glaubitt)
der Medizinischen Klinik und Poliklinik
(Direktor: Prof. Dr. G. A. Neuhaus)
im Klinikum Westend der Freien Universität Berlin

Kinetik der Ganzkörper- und Organradio-
aktivität nach intravenöser Injektion
von ^{177}Lu bei Ratten

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Renate Marx geb. Wunderlich
aus Breslau/Schlesien

Referent : Professor Dr. med. Dieter Glaubitt

Korreferent: Professor Dr.phil.nat., Dipl.Phys. Alexander Kaul



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche
der Freien Universität Berlin.

Promoviert am: 29. März 1972

Einleitung

Die Anwendung von Radioisotopen des Lutetiums in der nuklearmedizinischen Diagnostik und Therapie führte zu tierexperimentellen Untersuchungen der Verteilung von ^{177}Lu , über die in der vorliegenden Dissertation berichtet wird.

Lutetium mit der Ordnungszahl 71 wurde 1907 unabhängig von URBAIN und AUER v. WELSBACH entdeckt. Es ist das schwerste Element der Reihe der Seltenen Erden wie auch der Lanthanide, zu denen neben den Seltenen Erden die in der dritten Nebengruppe des Periodischen Systems stehenden Elemente Scandium, Yttrium und Lanthan gehören (s. REMY, 1961). Die Seltenen Erden sind Metalle.

Lutetium wurde durch fraktionierte Kristallisation des als uneinheitlich erkannten Yttriums gewonnen (REMY, 1961). Der Lutetiumanteil in der obersten, 16 km dicken Erdkruste beträgt $7,5 \times 10^{-5} \%$ (RÖMPP, 1960). Das chemisch ausschliesslich dreiwertige Lutetium wird zusammen mit anderen Seltenen Erden für Legierungen verwendet.

Das natürliche Element besteht aus 2 Isotopen. Hierbei beträgt der Anteil von ^{175}Lu 97,4 %, von ^{176}Lu 2,6 %. Das radioaktive ^{176}Lu zerfällt mit einer physikalischen Halbwertszeit von $3,6 \cdot 10^{10}$ Jahren unter Aussendung einer Betastrahlung zu dem stabilen ^{176}Hf . Etwa 12 Radioisotope und mehrere Isomere sind künstlich hergestellt worden (HAISSINSKY u. ADLOFF, 1968). Aus den beiden natürlich vorkommenden Lutetiumisotopen entsteht durch Neutroneneinfang $^{176\text{m}}\text{Lu}$, das Isomere des ^{176}Lu , mit einer physikalischen Halbwertszeit von 3,7 h, und das klinisch interessante ^{177}Lu , das eine physikalische Halbwertszeit von 6,8 Tagen aufweist.

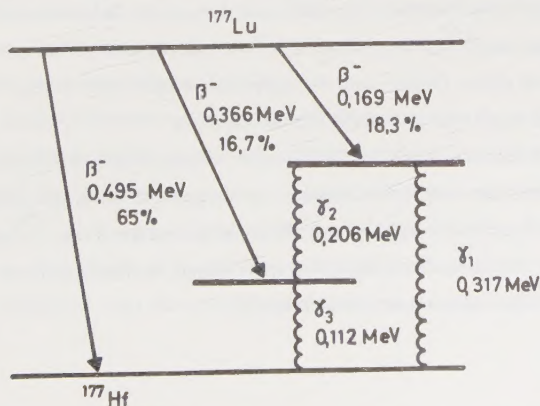


Abb. 1 Zerfallsschema des ^{177}Lu (nach KYKER und Mitarbeiter, 1956)

^{177}Lu zerfällt teilweise zu dem stabilen ^{177}Hf durch Emission einer β -Strahlung mit der Energie von 0,495 MeV und teilweise zu $^{177\text{m}}\text{Hf}$ durch Aussendung einer β -Strahlung mit den Energien 0,169 und 0,366 MeV (Abb.1). Beim radioaktiven Zerfall des ^{177}Lu entsteht ausserdem nach Entstehung von $^{177\text{m}}\text{Hf}$ eine Gammastrahlung mit den Energien 0,317, 0,206 und 0,112 MeV (DOUGLAS, 1949; KENNETH u. Mitarb., 1963; CORK u. Mitarb., 1949).

Lutetium und weitere schwere Lanthanide (Yb, Tm, Er, Ho, Sm) sind als knochen-suchende Elemente bekanntgeworden (HAMILTON, 1948; McLEAN, 1962). Die Anwendung des ^{177}Lu zur Skelettszintigraphie wurde von mehreren Autoren geprüft (HAYES u. Mitarb., 1968; O'MARA u. Mitarb., 1969 a; GEORGI u. Mitarb., 1970). $^{177}\text{LuCl}_3$ wandelt sich nach parenteraler Injektion bei den in Blut und Geweben bestehenden p_{H} -Werten sofort in das unlösliche Hydroxid ($\text{Lu}(\text{OH})_3$) um und verhält sich danach wie ein Radiokolloid (KYKER u. Mitarb., 1956). ^{177}Lu wird nach subkutaner und interstitieller Injektion (CHRISTOPHERSON u. Mitarb., 1955; KYKER u. Mitarb., 1956; SPODE, 1959) nur zu einem geringen Bruchteil resorbiert. Nach "interstitieller" Injektion (in die rechte obere Mamma) reichert sich der Hauptanteil in dem regionalen Lymphsystem an, so dass zeitweilig ^{177}Lu aufgrund seiner β -Strahlung für eine selektive Lymphknotenbestrahlung geeignet schien (KYKER u. Mitarb., 1956).

Aufgrund der möglichen Anwendung in der klinischen Diagnostik und Therapie und des verhältnismässig hohen Anteils der Lanthanide an den Uranspaltprodukten (HAMILTON, 1948) sind der zeitliche Verlauf der Gesamtkörper- und Organradioaktivität des ^{177}Lu von grossem Interesse. Gleichzeitige Untersuchungen der Radioaktivität vieler Organe sind nur tierexperimentell möglich. Ein für diesen Zweck besonders geeignetes Versuchstier ist die Ratte.

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der Kinetik der Radioaktivität im Gesamtkörper und in 16 Organen von Ratten nach intravenöser Injektion von $^{177}\text{LuCl}_3$. Die biologische und effektive Halbwertszeit des ^{177}Lu sowie die auf die verabreichte Dosis bezogene Speicherung des Radiolutetiums in den Organen werden hierbei besonders berücksichtigt.

Methodik

Die Untersuchungen umfassen Messungen der Gesamtkörper- und Organradioaktivität über mindestens 32 Tagen bei 60 männlichen Wistar-Ratten (bezogen von der Fa. W. Krispien, Hamburg 73). Die Tiere wogen zu Beginn des Versuches 120 - 140 g. Futter (altromin-Presslinge, Fa. Altrogge GmbH, Lage/Lippe) und Wasser stand ihnen uneingeschränkt zur Verfügung.

Die Ratten erhielten jeweils $10 \mu\text{Ci } ^{177}\text{LuCl}_3$ in 0,3 ml isotonischer Kochsalzlösung. Das Radioisotop war in isotonischer 0,001 molarer HCl-Lösung ($p_{\text{H}} 3 - 4$) mit einer spezifischen Radioaktivität von 4,8 mCi ^{177}Lu /mg Lu bezogen worden (The Radiochemical Centre, Amersham, über Farbwerke Hoechst AG, Frankfurt/Main-Höchst).

Sofort nach der Injektion des ^{177}Lu und danach täglich, später in mehrtägigen Abständen wurde die Gesamtkörperradioaktivität über 32 Tage, d.h. über nahezu 5 Halbwertzeiten, in einem Ganzkörperzähler für Ratten (Berthold/Frieske GmbH, Karlsruhe-Durlach) gemessen. Dieses Zählgerät besteht aus 2 gleichgrossen NaJ(Tl)-Kristallen mit einer Höhe von 60 mm und einem Durchmesser von 50 mm, die sich in einem Abstand von 30 cm gegenüberstehen und von einer allseits 50 mm dicken Bleiabschirmung umgeben sind. Beide Sonden werden von einer gemeinsamen Hochspannung versorgt; sie sind ohne Impulsweiche an einen gemeinsamen Verstärker mit Differentialdiskriminator angeschlossen.

Die Messungen wurden vorgenommen mit einer Eingangsempfindlichkeit von 10 - 510 mV. Die aus je 20 Einzelmessungen ermittelte Standardabweichung von drei ^{177}Lu -Proben verschiedener Konzentration entsprach der erwarteten statistischen Verteilung beim radioaktivem Zerfall.

Die Dauer der Radioaktivitätsmessung im Ganzkörperzähler betrug anfangs 1 Minute. Nach Absinken der Impulsraten auf unter 100 000 IpM wurde mit einer Impulsvorwahl von 100 000 IpM gemessen, um den statistischen Zählfehler bei 0,3 % konstant zu halten. Gegen Ende des Versuches betrug die Messdauer bis zu 15 Minuten. Eine Stunde und 4 Stunden nach Injektion des ^{177}Lu sowie anschliessend in täglichen und später mehrtägigen Abständen wurden insgesamt

über 38 Tage jeweils 4 Tiere dekapitiert. Nach möglichst vollständiger Entblutung wurden folgende Organe präpariert: Lunge (etwa 1 g), Herz, makroskopisch ohne Blut (etwa 0,5 g), Leber (etwa 7-8 g), Milz (etwa 0,5 g), Pankreas (etwa 0,3 g), Magen ohne Inhalt (etwa 1 g), beide Nieren (etwa 1,2 g), beide Hoden (etwa 2 g) und beide Nebenhoden (etwa 0,4 g). Von folgenden Organen wurden Proben entnommen: Vollblut (etwa 2 ml), Rippenknorpel (etwa 0,03 g), Dünndarm (etwa 8 cm proximal der Flexura duodenojejunalis), Dickdarm (etwa 4 cm distal der Bauhinschen Klappe), Skelettmuskel (etwa 1 g), markfreier Knochen (beide Femurdiaphysen, etwa 0,1 g). Von den Organproben wurden das Feuchtgewicht und nach 7 Tagen Trocknung bei 110°C das Trockengewicht bestimmt. Für die einzelnen Organe bestand einer Standardabweichung von unter 3 %, so dass die Radioaktivität auf das Feuchtgewicht bezogen wurde.

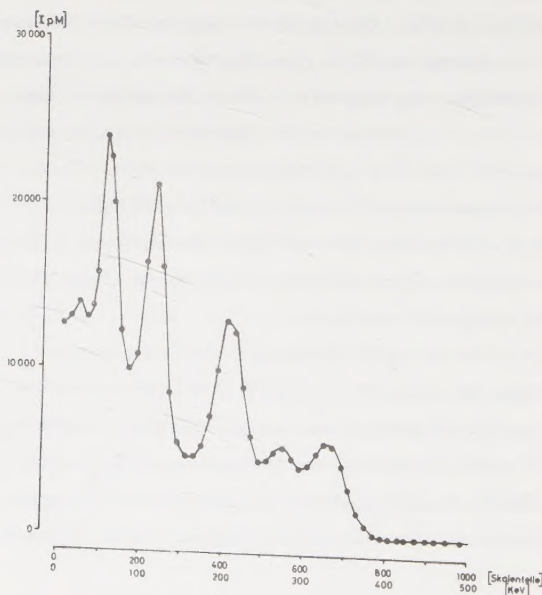


Abb. 2 Spektrum der Gammastrahlung des ^{177}Lu

Die Messung der Radioaktivität der Gammastrahlung der Organproben wurde in einem Bohrlochkristall mit automatischem Probenwechsler vorgenommen ("Autogamma", Packard Instrument Co. Inc., Downers Grove, Ill., USA). Der 50,8 mm hohe NaJ(Tl)-Kristall dieses Szintillationszählers hat einen Durchmesser von ebenfalls 50,8 mm und besitzt ein Bohrloch, das einen inneren Durchmesser von 17 mm und eine Tiefe von 39 mm aufweist. Der Szintillationszähler steht senkrecht in einer allseitig 50,8 mm dicken Bleiabschirmung. Alle Organproben wurden jeweils 10 Minuten lang gemessen.

Nach Aufzeichnung des Gammaenergiespektrums (Abb. 2) wurde mit Lutetiumproben sehr niedriger Radioaktivität durch Änderung der oberen und unteren Schwelle der Messbereich ermittelt, bei dem ein optimales Verhältnis des Quadrates der Nettoimpulszahl zum Nulleffekt bestand, um einen möglichst niedrigen statistischen Zählfehler zu erzielen. Dieser Bereich lag bei einer Verstärkung von 80 % zwischen 150 - 500 Skalenteilen. Die Standardabweichung des Gerätes betrug bei je 30 Einzelmessungen für eine Probe mit $44 \text{ nCi } ^{177}\text{Lu}$ $25194 \pm 234 \text{ IpM}$ ($M \pm 2\sigma$) und für eine Probe mit $3,5 \text{ nCi } ^{177}\text{Lu}$ $1953 \pm 102 \text{ IpM}$ ($M \pm 2\sigma$).

Vor Beginn der Messung der Organproben wurde eine Füllhöhencharakteristik im automatischen Probenwechsler "Autogamma" aufgezeichnet, in dem in 2 für die Organmessungen benutzte Fiolax-Glasröhrchen jeweils konstante Mengen einer Lösung mit ^{177}Lu gegeben und die Impulszahl je Volumeneinheit berechnet wurden. Bis zu einer Füllhöhe von 3 cm wurden konstante Impulszahlen gemessen, jedoch sank mit dem weiteren Ansteigen der Füllhöhe um 1 cm die Impulsausbeute um etwa 10 % (Abb. 3).

Die Füllhöhe der Organproben in den zur Radioaktivitätsmessung verwendeten Fiolax-Glasröhrchen überstieg 2 cm nicht.

Die Messwerte der Gesamtkörper- und Organradioaktivität wurden für den radioaktiven Zerfall korrigiert. Die Mittelwerte der Radioaktivität in den Organen von 4 zum gleichen Zeitpunkt getöteten Tieren wurden auf halblogarithmischem Papier gegen die Zeit aufgetragen, so dass die biologische Halbwertszeit des ^{177}Lu graphisch ermittelt werden konnte.

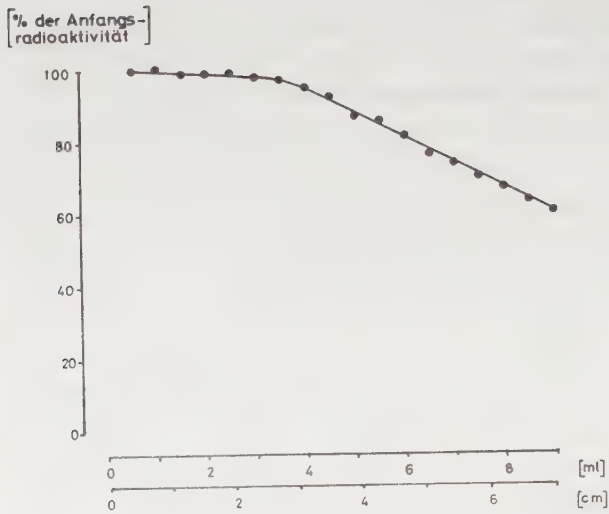


Abb. 3 Füllhöhencharakteristik im automatischen Probenwechsler "Autogamma"

Mit Hilfe eines Umrechnungsfaktors wurden die gemessenen Nettoimpulsbeträge der Organproben auf die injizierte Radioaktivität bezogen. Die Berechnung dieses Faktors war möglich, da ein konstantes Verhältnis zwischen der injizierten Radioaktivität (festgestellt durch Radioaktivitätsmessungen der Injektionspritze vor und nach der Injektion des ^{177}Lu) und der Ganzkörpermessung bestand. Ausserdem standen die Nettoimpulsbeträge von 6 Eichlösungen bei Messung im Ganzkörperzähler für Ratten (in der geometrischen Mitte) zu denen bei Messung im automatischen Gammaprobenwechsler "Autogamma" in einem konstanten Verhältnis. Der Umrechnungsfaktor bei der genannten Einstellung der beiden Messgeräte betrug 1,0 : 7,9.

Um eine Verunreinigung des ^{177}Lu mit anderen radioaktiven Isotopen auszuschliessen, wurde anhand von 3 Eichlösungen unterschiedlicher Konzentration durch Messungen in ein- oder mehrtägigen Abständen in den beiden verwandten Messgeräten die physikalische Halbwertszeit des von uns verwendeten Präparates zeichnerisch bestimmt (Abb. 4). Sie entsprach den Angaben in der Literatur.

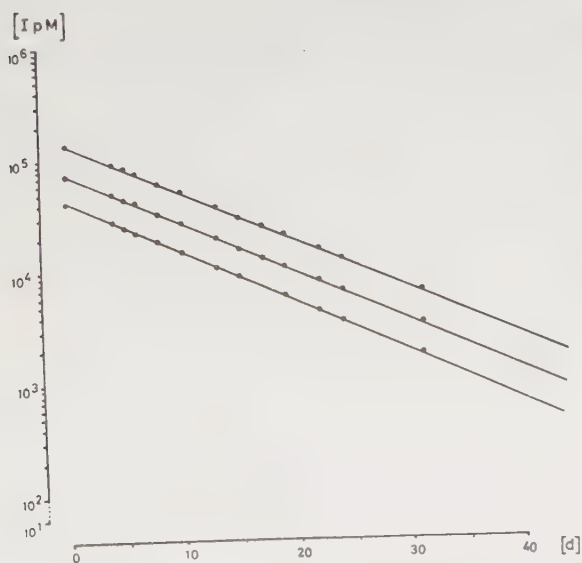


Abb. 4 a Radioaktivitätsmessungen an 3 Eichlösungen mit ^{177}Lu im Ganzkörperzähler für Ratten

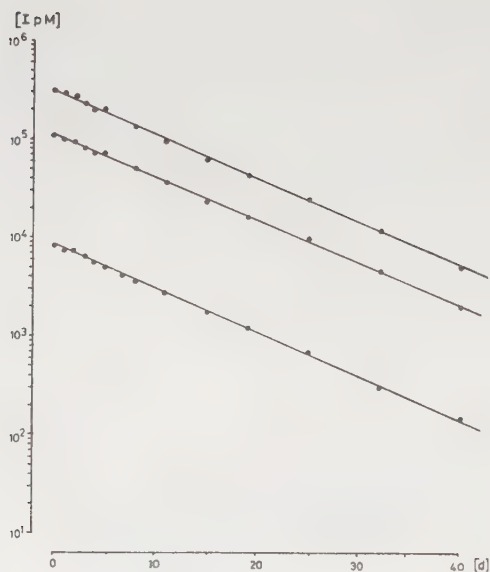


Abb. 4 b Radioaktivitätsmessungen an 3 Eichlösungen mit ^{177}Lu im automatischen Probenwechsler "Autogamma"

Ergebnisse

Während in den ersten 10 Tagen die Radioaktivität der einzelnen Organe ein unterschiedliches Verhalten aufweist, fällt sie bei nahezu allen Organen vom 11. Tag an annähernd exponentiell ab. Daher wurde die biologische Halbwertszeit des ^{177}Lu in den untersuchten Organen und im Gesamtkörper nur für den Zeitraum zwischen dem 11. und 40. Tag nach der Injektion ermittelt. Die effektive Halbwertszeit wurde aus der biologischen Halbwertszeit und der physikalischen Halbwertszeit des ^{177}Lu berechnet.

Die Kinetik des ^{177}Lu in den 16 präparierten Organen lässt 3 verschiedene Verteilungsmuster erkennen:

1. In den meisten Organen (Vollblut, Lungen, Herz, Pankreas, Dickdarm, Nebennieren, Skelettmuskulatur, Rippenknorpel, Hoden, Nebenhoden) erfolgt eine Abnahme der Radioaktivität bereits eine Stunde nach der intravenösen Injektion des ^{177}Lu . Bei dem Abfall in den nächsten 40 Tagen lassen sich 2 verschiedene biologische Halbwertszeiten ermitteln.
2. Einige Organe (Leber, Milz, Magen, Dünndarm, Nieren) zeigen anfangs eine zunehmende Aufnahme des ^{177}Lu . Radio-lutetium verlässt diese Organe erst nach mindestens 4 Stunden.
3. Im knöchernen Skelett (Femur) reichert sich ^{177}Lu kontinuierlich an mit einem Gipfel 8 Tage nach der Injektion.

Die Radioaktivität des Gesamtkörpers nimmt innerhalb der ersten 24 Stunden um etwa 15 % ab. Die weitere ^{177}Lu -Ausscheidung erfolgt wesentlich langsamer; bis zum 11. Tag haben insgesamt nur 26 % den Organismus verlassen. Die doppelte Standardabweichung (2 σ) der Ganzkörpermessung liegt zwischen 5,7 % und 1,9 %. Die biologische Halbwertszeit beträgt 70 Tage, die effektive Halbwertszeit 6,2 Tage.

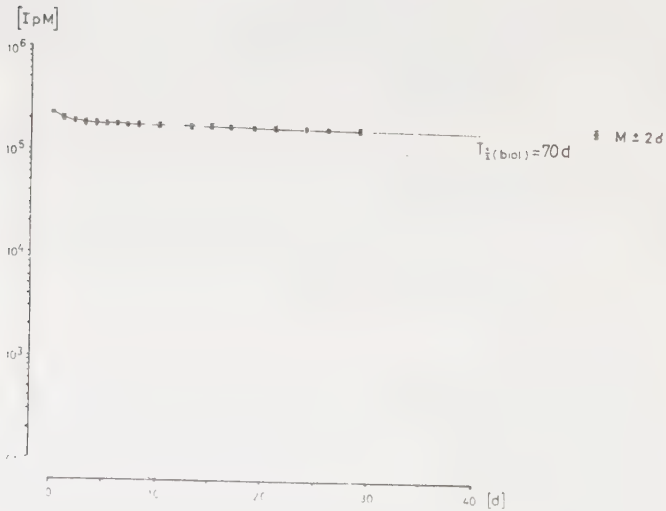
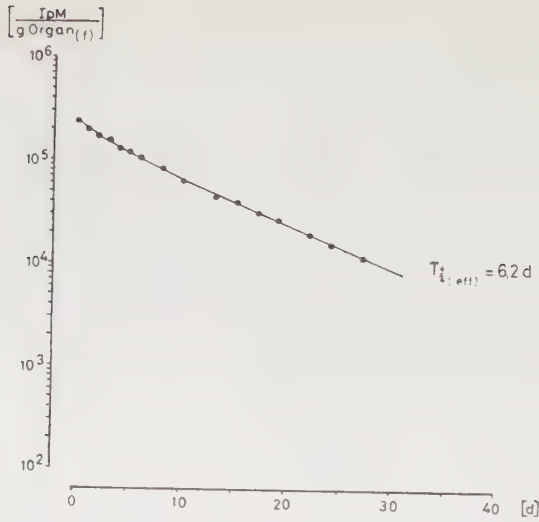


Abb. 5 Kinetik der Gesamtkörperradioaktivität

oben: ohne Korrektur für den physikalischen Zerfall des ^{177}Lu
 unten: nach Korrektur für den physikalischen Zerfall des ^{177}Lu

Tab. 1 Radioaktivität der Organe (% der injizierten Dosis/g Organ) und des Blutes (% der injizierten Dosis/ml Blut) nach intravenöser Injektion von ^{177}Lu

Organ	1 h	4 h	24 h (1 d)	92 h (8 d)	504 h (21 d)
Blut	2,50	0,48	0,02	0,006	0,002
Leber	0,81	1,23	1,07	0,38	0,10
Milz	0,55	0,75	0,65	0,27	0,15
Magen	0,93	1,15	0,49	0,16	0,08
Dünndarm	0,48	0,39	0,34	0,07	0,03
Dickdarm	0,53	0,51	0,25	0,07	0,02
Pankreas	0,45	0,33	0,19	0,11	0,07
Nieren	1,49	1,58	1,25	0,54	0,18
Nebennieren	0,55	0,34	0,26	0,17	----
Lungen	1,66	0,79	0,19	0,11	0,05
Herz	0,38	0,25	0,18	0,07	0,03
Skelettmuskel	0,38	0,12	0,08	0,07	0,01
Knochen (Femur)	3,22	5,41	6,30	10,01	8,05
Rippenknorpel	0,96	0,87	1,12	0,62	0,50
Hoden	0,40	0,25	0,11	0,05	0,03
Nebenhoden	0,56	0,25	0,06	0,03	0,01

Tab. 2 Radioaktivität der Organe (% der injizierten Dosis/gesamtes Organ) nach intravenöser Injektion von ¹⁷⁷Lu

Organ	1 h	4 h	24 h (1 d)	192 h (8 d)	504 h (21 d)
Blut	18,75	3,60	0,15	0,045	0,015
Leber	6,07	9,23	8,03	2,85	0,75
Milz	0,28	0,38	0,33	0,13	0,08
Pankreas	0,14	0,10	0,06	0,03	0,02
Nieren	1,31	1,74	1,37	0,59	0,19
Nebennieren	0,02	0,01	0,008	0,002	----
Lungen	1,33	0,63	0,15	0,08	0,04
Herz	0,19	0,13	0,09	0,04	0,02
Skelettmuskulatur	25,65	8,10	5,40	4,72	0,68
Knöchernes Skelett	28,98	48,69	56,70	90,09	72,45
Hoden	0,60	0,38	0,17	0,08	0,05
Nebenhoden	0,17	0,08	0,02	0,009	0,003

Eine Stunde nach intravenöser Injektion befinden sich noch 2,50 % (Tab. 1) der injizierten Dosis in 1 ml Blut. Demnach kreisen bei einer 150 g schweren Ratte noch 18,75 % der injizierten Dosis im Blut (Tab. 2), wenn ein Blutvolumen von 7,5 ml entsprechend 5 % des Körpergewichts (HAGEMANN, 1960) vorausgesetzt wird. Nach 4 Stunden hat sich dieser Prozentsatz auf 0,48 %/ml Blut verringert, nach 21 Tagen auf 0,002 %/ml Blut (Tab. 1). Danach sinkt die Radioaktivität im Blut mit einer biologischen Halbwertszeit von 68 Tagen und einer effektiven Halbwertszeit von 6,1 Tagen ab.

Der Anteil des injizierten ^{177}Lu in der Leber ist verhältnismässig hoch. Das radioaktive Isotop wird vor allem innerhalb der ersten Stunden angereichert. Nach 4 Stunden befinden sich 9,23 % der injizierten Dosis in der Leber (Tab. 2). Bis zum 11. Tag nimmt die Radioaktivität der Leber um 75 % des Ausgangswertes in diesem Organ ab. Der anschliessende Abfall erfolgt mit einer biologischen Halbwertszeit von 15,0 Tagen und einer effektiven Halbwertszeit von 4,7 Tagen.

Ähnlich wie die Leber verhält sich die Milz, wenn auch auf sie 4 Stunden nach der Injektion des ^{177}Lu nur ein Anteil von 0,38 % der injizierten Dosis entfallen (Tab. 2). Allerdings sinkt die Radioaktivität in der Milz von diesem Gipfel wesentlich langsamer ab als in der Leber. Vom 11. Tag an beträgt die biologische Halbwertszeit des ^{177}Lu 32 Tage, die effektive Halbwertszeit 5,6 Tage. In den ersten 11 Tagen werden 63 % der Anfangsradioaktivität aus diesem Organ eliminiert.

Der auf 1 g Organ bezogene prozentuale Anteil der injizierten Dosis beträgt im Magen 4 Stunden nach der Injektion des Radiolutetiums 1,1 % der Dosis/g Organ, im Dünndarm und Dickdarm eine Stunde nach der ^{177}Lu -Injektion 0,48 und 0,53 % der injizierten Dosis/g Organ (Tab. 1). In diesen Organen liegt die biologische Halbwertszeit des ^{177}Lu vom 11. Tag an zwischen 19 und 27 Tagen, die effektive Halbwertszeit zwischen 5,0 und 5,4 Tagen.

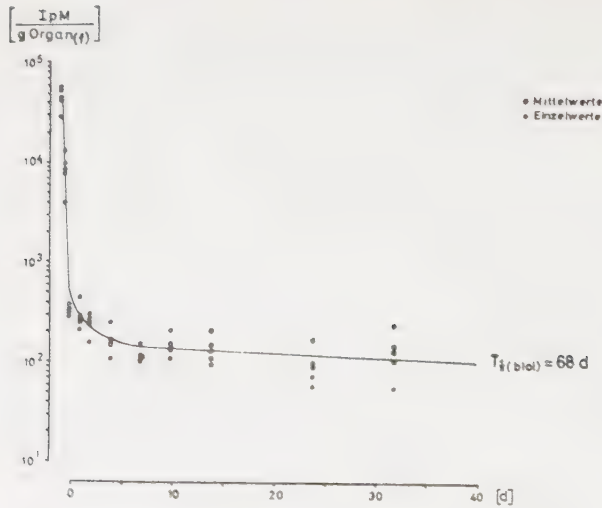
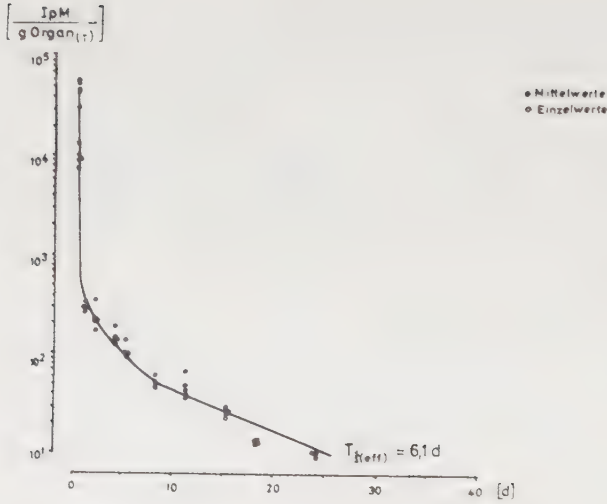


Abb. 6 Kinetik des ^{177}Lu im Vollblut

oben: ohne Korrektur für den physikalischen Zerfall des ^{177}Lu
 unten: nach Korrektur für den physikalischen Zerfall des ^{177}Lu

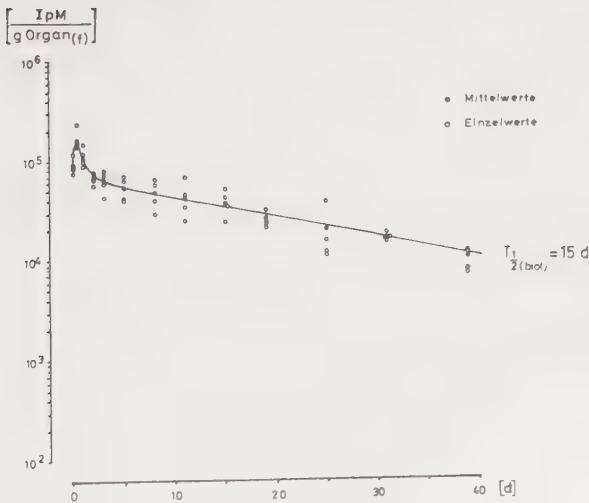
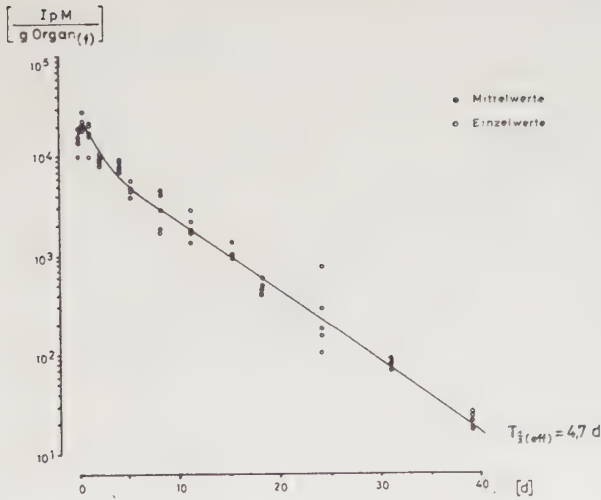


Abb. 7 Kinetik des ^{177}Lu in der Leber

oben: ohne Korrektur für den physikalischen Zerfall des ^{177}Lu
 unten: nach Korrektur für den physikalischen Zerfall des ^{177}Lu

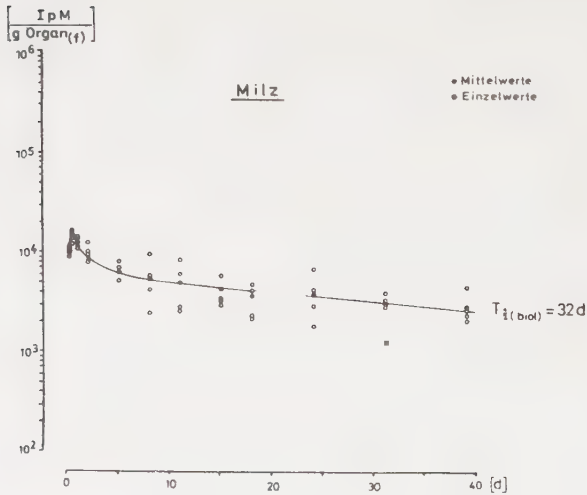
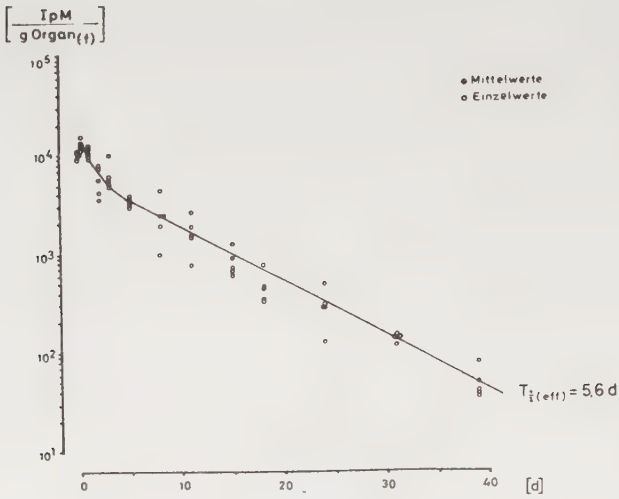


Abb. 8 Kinetik des ^{177}Lu in der Milz

oben: ohne Korrektur für den physikalischen Zerfall des ^{177}Lu
 unten: nach Korrektur für den physikalischen Zerfall des ^{177}Lu

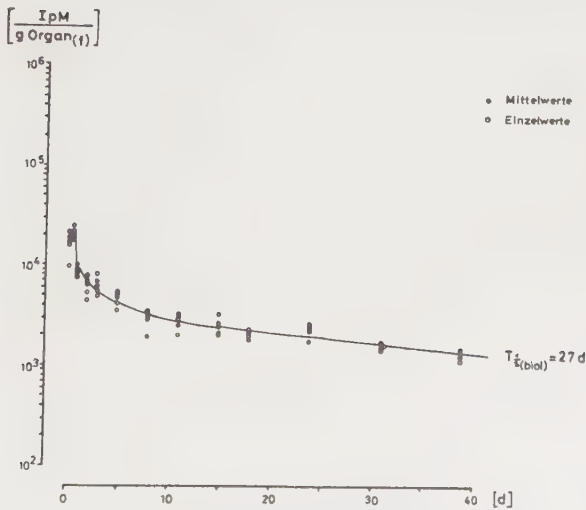
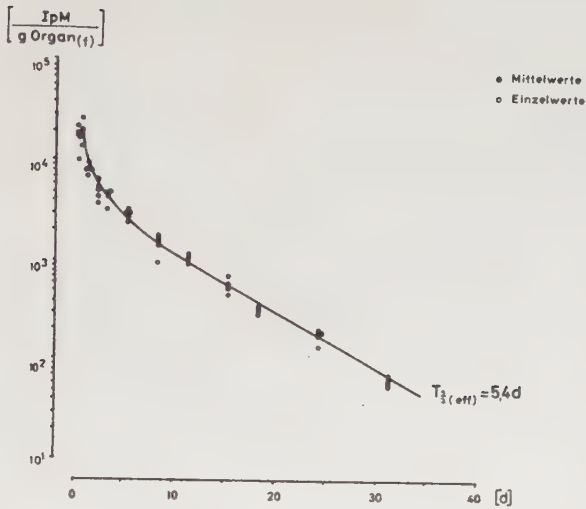


Abb. 9 Kinetik des ^{177}Lu im Magen

oben: ohne Korrektur für den physikalischen Zerfall des ^{177}Lu
 unten: nach Korrektur für den physikalischen Zerfall des ^{177}Lu

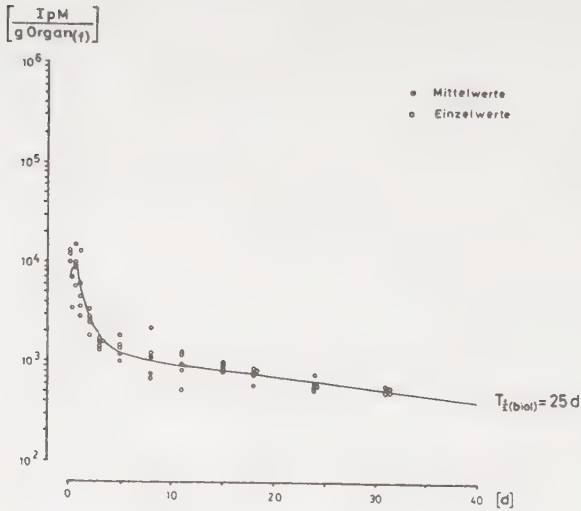
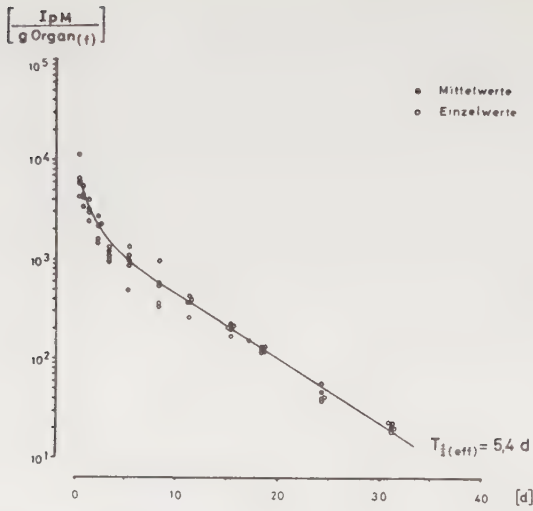


Abb. 10 Kinetik des ^{177}Lu im Dünndarm

oben: ohne Korrektur für den physikalischen Zerfall des ^{177}Lu
 unten: nach Korrektur für den physikalischen Zerfall des ^{177}Lu

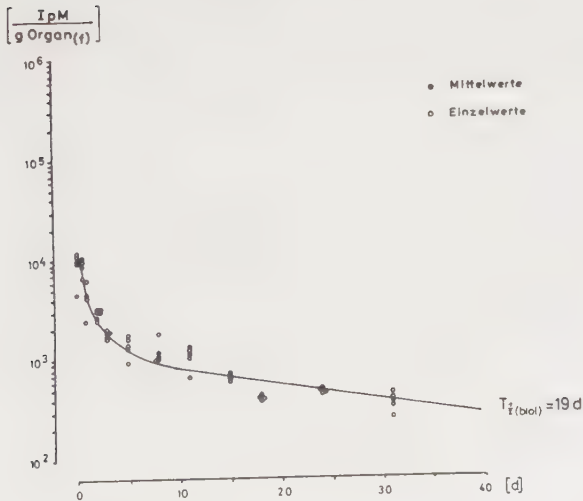
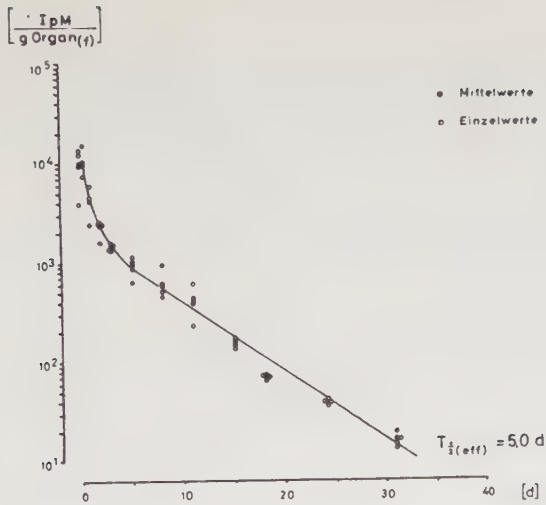


Abb. 11 Kinetik des ^{177}Lu im Dickdarm
oben: ohne Korrektur für den physikalischen Zerfall des ^{177}Lu
unten: nach Korrektur für den physikalischen Zerfall des ^{177}Lu

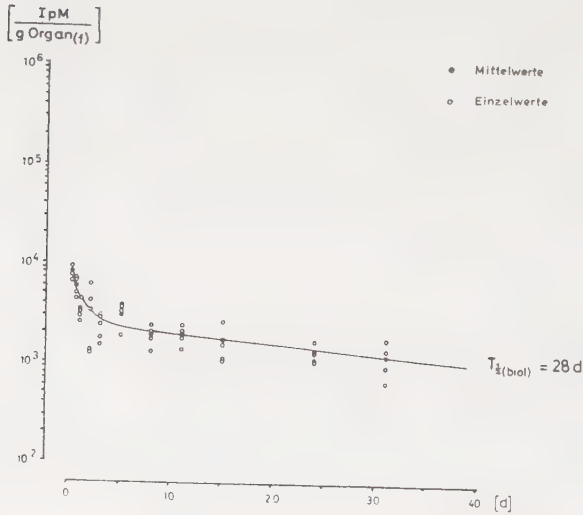
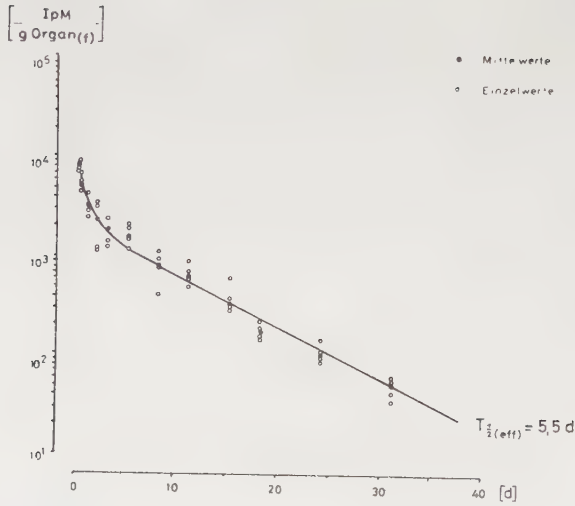


Abb. 12

Kinetik des ^{177}Lu im Pankreas

oben: ohne Korrektur für den physikalischen Zerfall des ^{177}Lu
 unten: nach Korrektur für den physikalischen Zerfall des ^{177}Lu

Wie der Dünndarm und der Dickdarm speichert das Pankreas das radioaktive Lutetium nach einer Stunde am stärksten (0,45 % der injizierten Dosis/g Organ) (Tab. 1). Dieser Wert liegt geringfügig unter der entsprechenden Konzentration des ^{177}Lu im Dünndarm und Dickdarm. Die Radioaktivität im Pankreas sinkt in den ersten 11 Tagen wie in der Leber um 75 % des Anfangswertes ab. Vom 11. Tag an beträgt die biologische Halbwertszeit 28 Tage, die effektive Halbwertszeit 5,5 Tage.

Die Nieren nehmen in den ersten 4 Stunden nach intravenöser Injektion des ^{177}Lu 1,74 % der injizierten Dosis auf (Tab. 2). Zum gleichen Zeitpunkt wird die hohe ^{177}Lu -Konzentration (% der Dosis/g Organ) in der Niere nur noch von der im Femur übertroffen (Tab. 1). Bis zum 11. Tag verlassen 66 % der anfangs von den Nieren aufgenommenen Radioaktivität das Organ. Danach fällt die Radioaktivität mit einer biologischen Halbwertszeit von 17,0 Tagen und einer effektiven Halbwertszeit von 4,8 Tagen ab.

Die Masse der Nebennieren und die von ihnen aufgenommene Radioaktivität sind so gering, dass die Radioaktivitätsmessungen nur über 19 Tage erfolgen. Eine Stunde nach der Injektion des $^{177}\text{LuCl}_3$ weist die Radioaktivität in den Nebennieren mit 0,55 % der injizierten Dosis/g Organ den höchsten Wert in diesem Organ auf; er liegt im gleichen Bereich wie die auf 1g Organ bezogene injizierte Radioaktivität in Milz, Dünndarm, Dickdarm, Pankreas, Herz, Skelettmuskel, Hoden und Nebenhoden (Tab. 1). Die in beiden Nebennieren angereicherte, auf die verabreichte Dosis bezogene Radioaktivität ist im Vergleich zu den übrigen untersuchten Organen mit Abstand am niedrigsten. In den nächsten 11 Tagen sinkt die ^{177}Lu -Konzentration von dem Ausgangswert um 69 % ab. ^{177}Lu weist in den Nebennieren vom 11. Tag an eine biologische Halbwertszeit von 23 Tagen und eine effektive Halbwertszeit von 5,2 Tagen auf.

In den Lungen ist die nach einer Stunde festgestellte Radiolutetiumanreicherung mit 1,33 % der injizierten Dosis verhältnismässig hoch (Tab. 2). In den ersten 24 Stunden fällt die Radioaktivität ähnlich wie die im Blut um fast 90 % des Anfangswertes ab, danach bis zum 11. Tag nur noch um weitere 3 %. Von diesem Zeitpunkt an beträgt die biologische Halbwertszeit 18,5 Tage, die effektive Halbwertszeit 5,0 Tage.

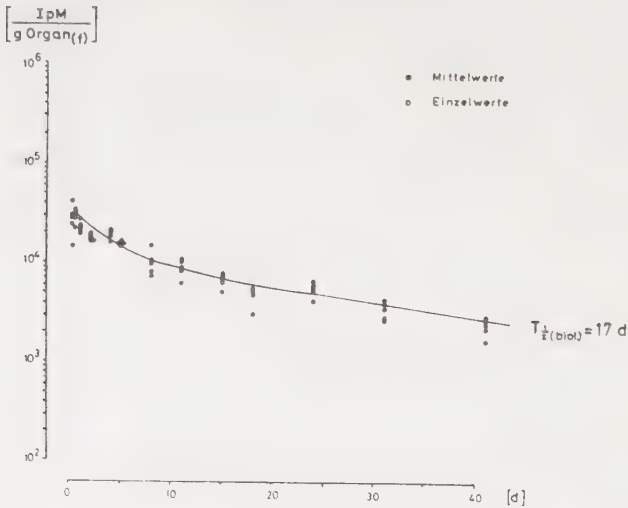
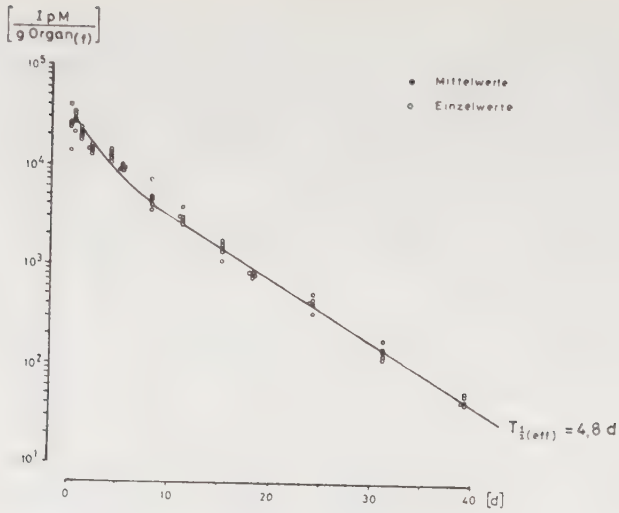


Abb. 13

Kinetik des ^{177}Lu in der Niere

oben: ohne Korrektur für den physikalischen Zerfall des ^{177}Lu
 unten: nach Korrektur für den physikalischen Zerfall des ^{177}Lu

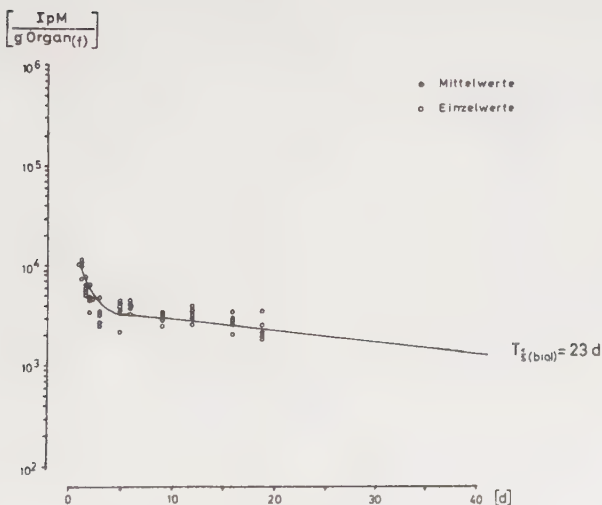
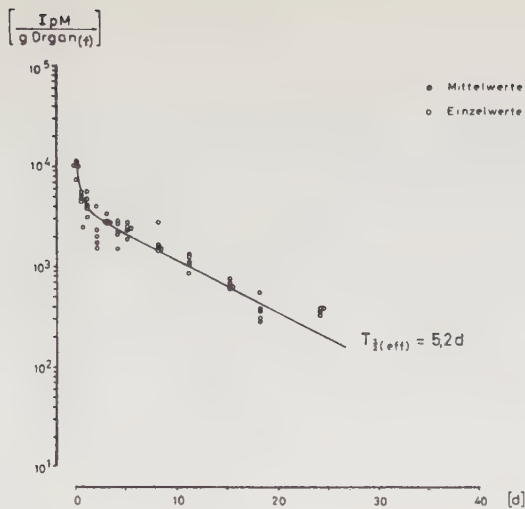


Abb. 14

Kinetik des ^{177}Lu in der Nebenniere

oben: ohne Korrektur für den physikalischen Zerfall des ^{177}Lu

unten: nach Korrektur für den physikalischen Zerfall des ^{177}Lu

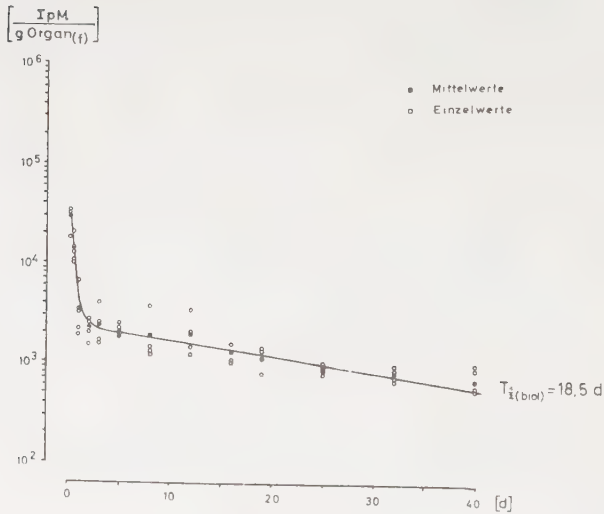
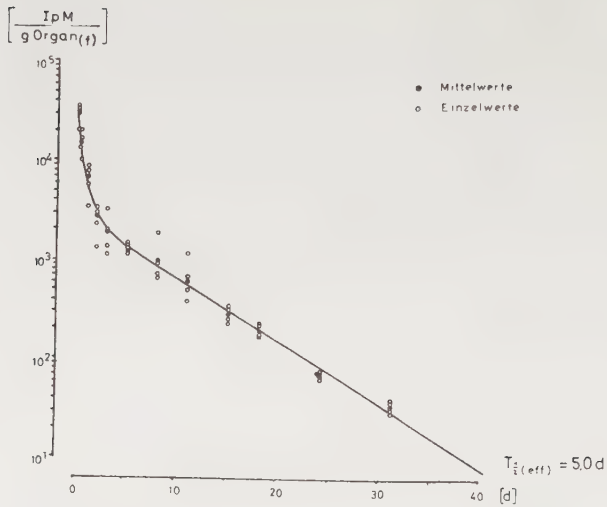


Abb. 15

Kinetik des ^{177}Lu in der Lunge

oben: ohne Korrektur für den physikalischen Zerfall des ^{177}Lu
 unten: nach Korrektur für den physikalischen Zerfall des ^{177}Lu

Die Kinetik des Radiolutetiums im Herzen und die im Skelettmuskel sind einander weitgehend ähnlich. Beide Organe enthalten eine Stunde nach Injektion des ^{177}Lu die Radioaktivität 0,38 % der injizierten Dosis/g Organ (Tab. 1). Bis zum 11. Tag fällt die Radioaktivität im Herzen und in der Skelettmuskulatur um 93 % ab, in den ersten 24 Stunden bereits um etwa 60 %. Nach einer Stunde erreicht die auf die injizierte Dosis bezogene Radioaktivität in der Skelettmuskulatur mit 25,65 % fast den im knöchernen Skelett angereicherten Anteil des intravenös verabfolgten ^{177}Lu (Tab. 2). Die biologische und effektive Halbwertszeit des ^{177}Lu sind mit 18,5 Tagen und 5,0 Tagen im Herzen sowie mit 11,0 Tagen und 4,2 Tagen im Skelettmuskel weitaus kürzer als die in den übrigen untersuchten Organen.

Das Verhalten des radioaktiven Lutetiums im Knochen (Femur) unterscheidet sich von den übrigen Organen dadurch, dass die ^{177}Lu -Aufnahme ähnlich einer Sättigungskurve ansteigt. Während sich nach einer Stunde erst 3,22 % der injizierten Dosis/g Organ im Knochen befinden, sind es nach 4 Stunden bereits 5,41 % und nach 8 Tagen zum Zeitpunkt des Maximums 10,01 % (Tab. 1). Die ^{177}Lu -Speicherung im knöchernen Skelett ist höher als in den übrigen untersuchten Organen (Tab. 2). Sie erreicht den Gipfel 8 Tage nach der Verabreichung des Radiolutetiums und sinkt danach verhältnismässig langsam ab. Die Radioaktivität im Knochen nimmt vom 11. Tage an mit einer biologischen Halbwertszeit von 72 Tagen und einer effektiven Halbwertszeit von 6,2 Tagen ab. Beide Halbwertszeiten liegen geringfügig über den entsprechenden Halbwertszeiten der Gesamtkörperradioaktivität.

Der zeitliche Verlauf der Radioaktivität im Rippenknorpel zeigt im Gegensatz zu der in den übrigen untersuchten Organen mit Ausnahme des Femurs keinen initialen raschen Abfall, sondern näherungsweise eine logarithmische Abnahme. ^{177}Lu reichert sich nach einem Tag am stärksten an mit 1,12 % der injizierten Dosis/g Organ. Nach dem 11. Tag ergibt sich eine biologische Halbwertszeit von 35 Tagen und eine effektive Halbwertszeit von 5,7 Tagen.

Die Kinetik des ^{177}Lu im Hoden und die im Nebenhoden ähneln einander, wenn man die verabreichte Dosis auf 1 g Organ bezieht. Die Radioaktivität nimmt anfänglich rasch ab; vom 4. Tag an folgt ihr zeitlicher Verlauf angenähert einer Exponentialfunktion. Die Radioaktivität nach einer Stunde beträgt in den Hoden 0,40 % der injizierten Dosis/g Organ (Tab. 1). Bis zum 11. Tag verlassen 87 % des Ausgangswertes die Hoden und 95 % die Nebenhoden. Nach dem 11. Tag beträgt die biologische Halbwertszeit des ^{177}Lu im Hoden 37 Tage, im Nebenhoden 18,5 Tage. Als effektive Halbwertszeit wurde für den Hoden 5,7 Tage, für den Nebenhoden 5,0 Tage ermittelt.

In Abbildung 22 sind die biologische und effektive Halbwertszeit des ^{177}Lu in den untersuchten Organen zusammengestellt. Auf die jeweiligen Einzelwerte wurde bereits bei der Besprechung der Ergebnisse der Radioaktivitätsmessungen der Organe oder Organproben sowie des Gesamtkörpers eingegangen.

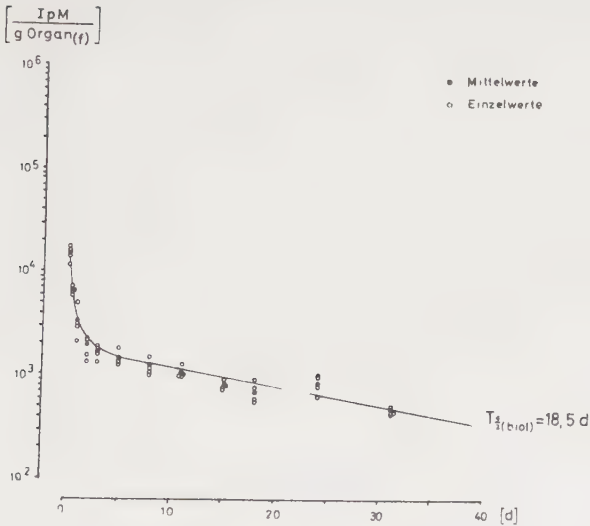
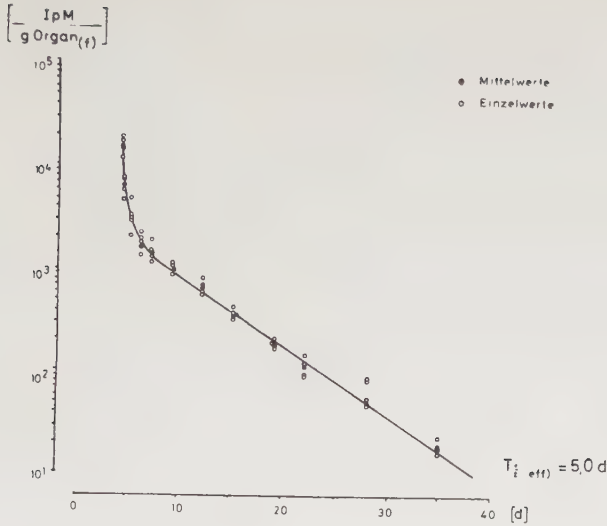


Abb. 16 Kinetik des ^{177}Lu im Herzen

oben: ohne Korrektur für den physikalischen Zerfall des ^{177}Lu
 unten: nach Korrektur für den physikalischen Zerfall des ^{177}Lu

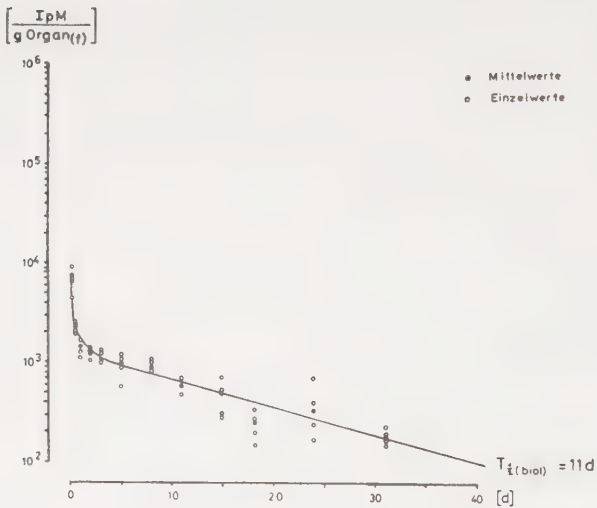
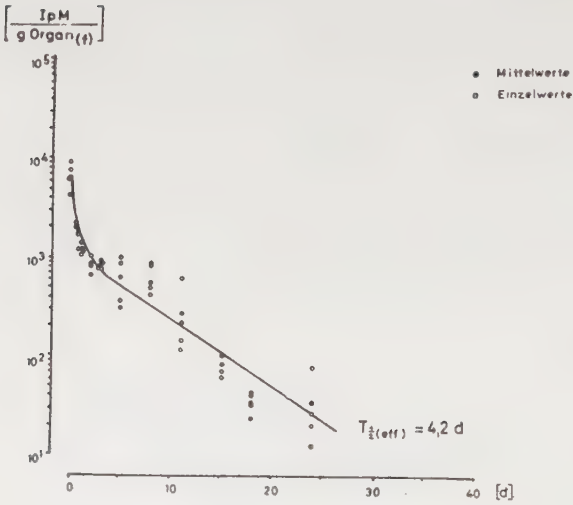


Abb. 17 Kinetik des ^{177}Lu im Skelettmuskel
 oben: ohne Korrektur für den physikalischen Zerfall des ^{177}Lu
 unten: nach Korrektur für den physikalischen Zerfall des ^{177}Lu

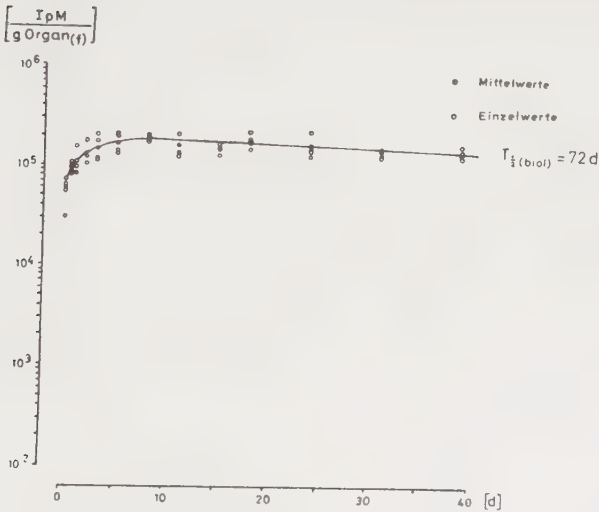
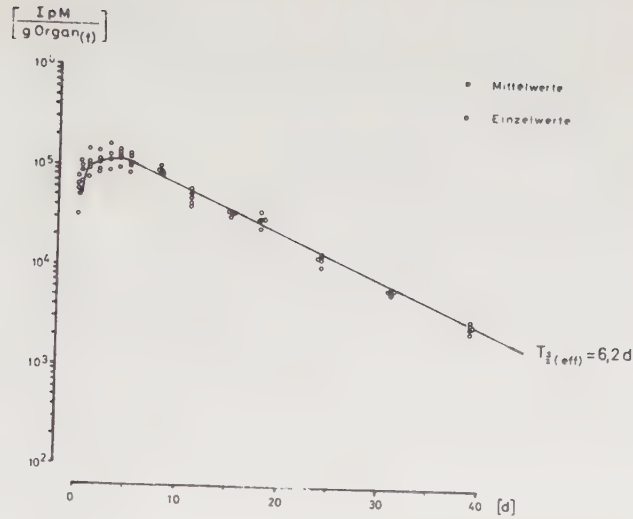


Abb. 18 Kinetik des ^{177}Lu im Knochen (Femur)
oben: ohne Korrektur für den physikalischen Zerfall des ^{177}Lu
unten: nach Korrektur für den physikalischen Zerfall des ^{177}Lu

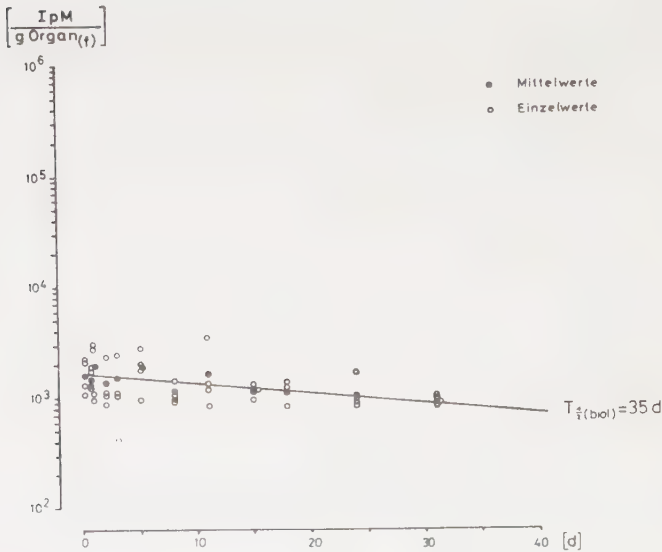
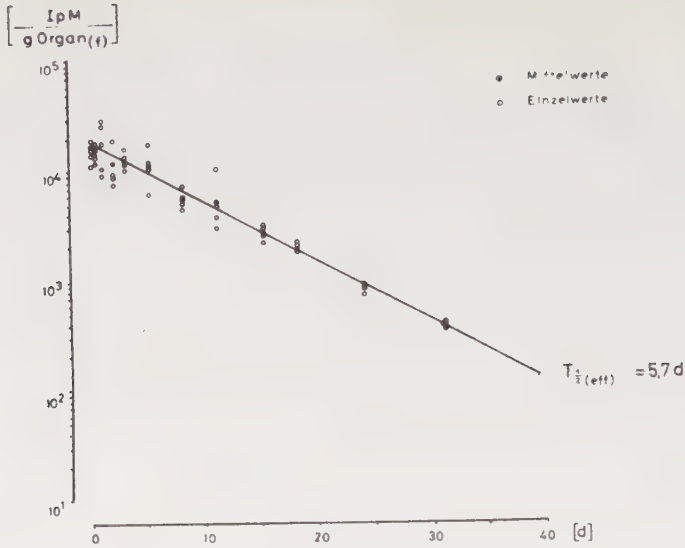


Abb. 19

Kinetik des ^{177}Lu im Rippenknorpel

oben: ohne Korrektur für den physikalischen Zerfall des ^{177}Lu
 unten: nach Korrektur für den physikalischen Zerfall des ^{177}Lu

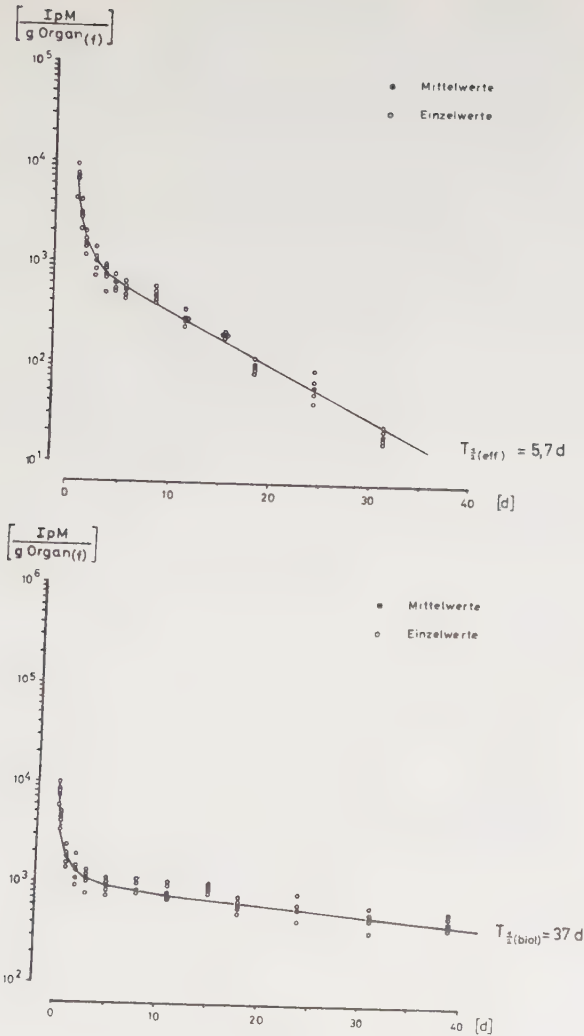


Abb. 20

Kinetik des ^{177}Lu im Hoden

oben: ohne Korrektur für den physikalischen Zerfall des ^{177}Lu
 unten: nach Korrektur für den physikalischen Zerfall des ^{177}Lu

^{177}Lu
 ^{177}Lu

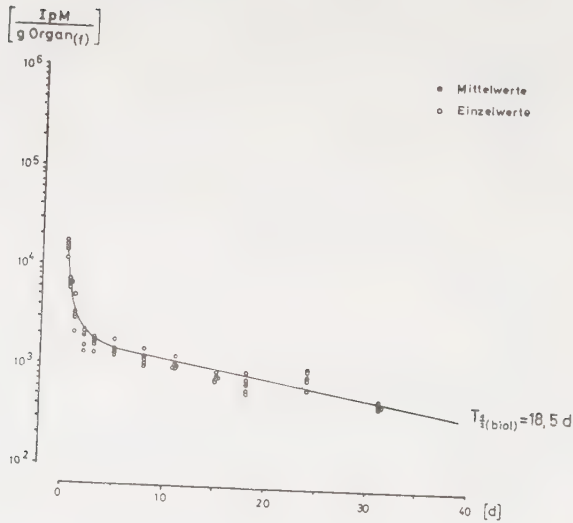
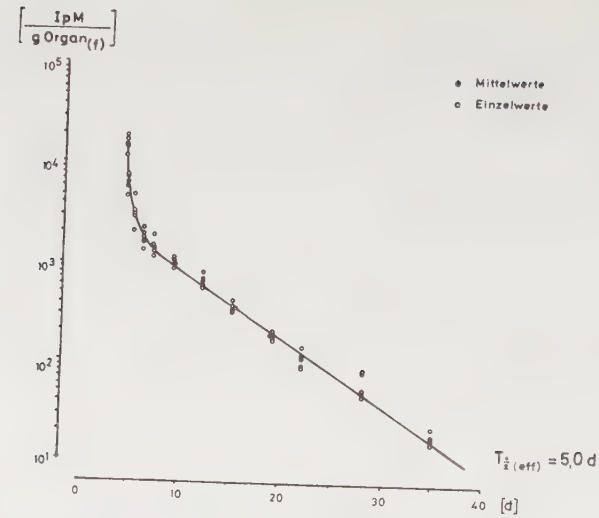


Abb. 21

Kinetik des ^{177}Lu im Nebenhoden

oben: ohne Korrektur für den physikalischen Zerfall des ^{177}Lu
 unten: nach Korrektur für den physikalischen Zerfall des ^{177}Lu

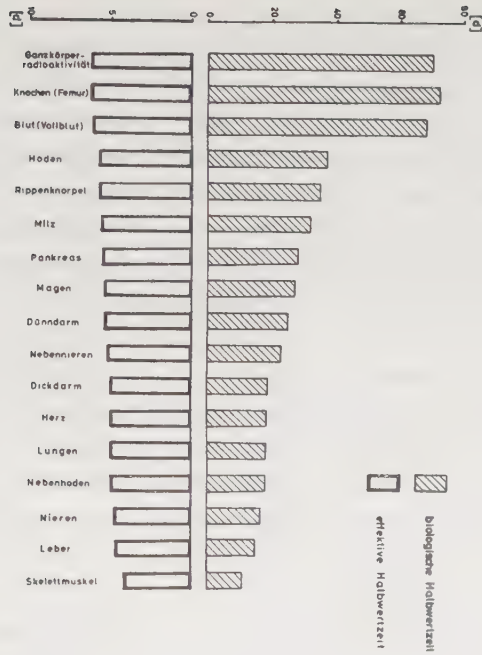


Abb. 22 Biologische und effektive Halbwertszeit des ^{177}Lu in den untersuchten Organen

Diskussion

Die Literatur über die klinische und experimentelle Anwendung von ^{177}Lu ist spärlich. Über langdauernde und umfassende Verteilungsstudien nach intravenöser Injektion von ^{177}Lu wurde bisher nicht berichtet.

Zur Besprechung der eigenen Resultate werden teilweise das Schrifttum über entsprechende Untersuchungen mit Radioisotopen ähnlich schwerer Elemente aus der Gruppe der Seltenen Erden mit herangezogen, was bei dem weitgehend ähnlichen biologischen und chemischen Verhalten der Elemente dieser Gruppe im Periodischen System gerechtfertigt erscheint.

Erste Verteilungsstudien nach intramuskulärer Injektion radioaktiver Isotope Seltener Erden, unter anderem des ^{177}Lu (in Form des Lutetiumchlorids, trägerfrei), wurden von HAMILTON (1948) an Ratten vorgenommen, nachdem bekannt geworden war, dass radioaktive Isotope der Lanthanide in beträchtlicher Menge als Produkt bei der Kernspaltung auftreten. Dieser Autor fand, dass sich Radioisotope Seltener Erden mit hohem Molekulargewicht in einem beträchtlichen Ausmass im Knochen anreichern, während leichte Lanthanide vor allem in der Leber gespeichert werden und Leberzellnekrosen verursachen können. Diese an nur wenigen Rattenorganen gewonnenen Ergebnisse wurden bestätigt von DURBIN und Mitarbeitern (1956), die Verteilungsstudien und Ausscheidungsmessungen mit radioaktiven Isotopen von 14 Lanthaniden, einschliesslich des ^{177}Lu (in Form des Lutetiumcitrats, mit Trägerzusatz), bei Ratten nach intramuskulärer Injektion durchführten.

Über die bevorzugte Anreicherung der leichten Lanthanide ^{140}La und ^{144}Ce in der Leber sowie des gleichfalls zu den Seltenen Erden gehörenden ^{91}Y im Knochen berichteten SPODE (1958a,b) sowie SPODE und GENSICKE (1958 a, b) aufgrund von Verteilungsstudien bei Ratten, Mäusen und Meerschweinchen nach subkutaner oder intraperitonealer Injektion dieser Radioisotope.

CHRISTOPHERSON und Mitarbeiter (1955, 1957) sowie KYKER und Mitarbeiter (1956) injizierten Hunden ^{177}Lu (in Form des Lutetiumchlorids, trägerfrei) in

die rechte obere Mamma und verfolgten die Resorption dieses radioaktiven Isotops von der Injektionsstelle wie auch die Anreicherung in den regionalen Lymphknoten. Die Verfasser besprechen die Ergebnisse überwiegend unter dem Gesichtspunkt der "interstitiellen" Bestrahlung, die auf die Betastrahlung des ^{177}Lu zurückzuführen ist. Sie halten ^{177}Lu geeignet zur selektiven Lymphknotenbestrahlung, da es sich hierbei ähnlich wie ^{198}Au verhalte.

SPODE und Mitarbeiter (1958) untersuchten bei weissen Mäusen über 30 Tage nach subkutaner oder intraperitonealer Verabreichung von ^{177}Lu (in Form des Lutetiumchlorids, trägerfrei) die Verteilung dieses Radionuklids und seine Ausscheidung. Die Ergebnisse dieser Autoren nach intraperitonealer Injektion des Radiolutetiums bei Mäusen stimmen gut mit den eigenen Resultaten nach intravenöser Verabreichung des ^{177}Lu bei Ratten überein. Bei einem solchen Vergleich ist zu berücksichtigen, dass nach intraperitonealer Injektion die Resorption des Radionuklids aus der Bauchhöhle nicht vollständig ist und infolge seiner Adsorption an der Organoberfläche von Leber, Milz, Pankreas, Magen, Dünndarm und Dickdarm die Messungen der Radioaktivität in diesen Organen und Organproben zu hohe Werte ergeben.

Mit zunehmender Ordnungszahl der Lanthanide werden die Anreicherung dieser Elemente in der Leber und die Toxizität für die Leberzellen geringer, während die Speicherung im Knochen zunimmt (HAMILTON, 1948). Die Gründe hierfür könnten auf dem chemischen Verhalten der Lanthanidengruppe beruhen, deren 14 Elemente trotz weitgehender Ähnlichkeit Unterschiede aufweisen, die sich kontinuierlich ändern. Die Elemente der Lanthanide sind dadurch charakterisiert, dass in ihren Atomen der Ausbau der 4-f-Schalen erfolgt. Bis auf wenige Ausnahmen treten die Lanthanide nur dreiwertig auf; der Ionenradius und die Basizität der Oxide nehmen mit steigender Ordnungszahl ab. Sämtliche Oxide sind in Wasser nahezu unlöslich.

Zwischen chemischen Eigenschaften der Seltenen Erden und ihrem Verhalten im Organismus bestehen offenbar Zusammenhänge. Nach KYKER und Mitarbeitern (1956) kann die p_{H} -Abhängigkeit des Lutetiumchlorids zum Verständnis der Ver-

teilung des ^{177}Lu in den Organen herangezogen werden. Aus dem sauren LuCl_3 (p_{H} etwa 3) wird bei Verschiebung des p_{H} -Wertes zum Alkalischen hin das unlösliche $\text{Lu}(\text{OH})_3$ gebildet, das kolloidale Eigenschaften besitzt. Diese Reaktion beginnt bereits bei p_{H} 4 und ist vollständig bei p_{H} 6 (KYKER und Mitarb., 1956). ^{177}Lu wurde für tierexperimentelle Verteilungsstudien in erster Linie in Form des besprochenen Lutetiumchlorids verwendet. Es ist daher in Betracht zu ziehen, dass bei solchen Untersuchungen nach parenteraler Injektion von $^{177}\text{LuCl}_3$ (p_{H} -Wert etwa 3) bei dem im Organismus herrschenden p_{H} -Wert $^{177}\text{Lu}(\text{OH})_3$ entsteht. Die langsame Resorption des ^{177}Lu von der Injektionsstelle nach subkutaner, interstitieller oder intraperitonealer Verabreichung sowie die rasche und vorübergehende Speicherung des Radioisotops in Organen mit erheblichem Anteil des retikuloendothelialen Systems (= RES) lassen sich mit diesen p_{H} -abhängigen chemischen Reaktionen in Einklang bringen. Es muss offenbleiben, inwieweit weitere physikalische und chemische Einflüsse nach Kolloidbildung sowie physiologische und biochemische Faktoren im Organismus sich auf die Verteilung des ^{177}Lu unter Bevorzugung bestimmter Organe auswirken. Da Untersuchungen mit intravenös injiziertem ^{177}Lu von anderen Autoren nicht vorgenommen wurden, sind Vergleiche mit den eigenen Ergebnissen nicht möglich. Angesichts der vielfältigen Einwirkungsmöglichkeiten auf die ^{177}Lu -Verteilung im Organismus überrascht die verhältnismässig geringe Streuung der eigenen Befunde nach intravenöser Injektion von $^{177}\text{LuCl}_3$, auch wenn bei dieser Applikationsart im Gegensatz zur intramuskulären, subkutanen und interstitiellen Verabreichung der Transport von der Injektionsstelle in das Blut oder die Lymphe entfällt.

Entsprechende tierexperimentelle Untersuchungen mit Trägerzusatz zu $^{177}\text{LuCl}_3$ sind nicht bekannt. Es ist denkbar, dass die intravenöse Injektion erheblicher Trägermengen die Verteilung des gleichzeitig verabreichten ^{177}Lu im Organismus beeinflusst.

Für die bevorzugte Aufnahme des Radiolutetiums durch bestimmte Organe nach intravenöser Verabreichung könnte seine Transportform im Blut von Bedeutung

sein. Die Art der Plasmaeiweissbindung des Lutetiums ist unbekannt. Offenbar entstehen im Blut Kolloide mit verhältnismässig kleiner Teilchengrösse. Für diese Annahme spricht die Kinetik des ^{177}Lu in der Milz und in der Leber; in diesen Organen wird das radioaktive Lutetiums zwar gespeichert, bald danach jedoch wieder freigesetzt. Die am ersten Tag nach der intravenösen Injektion des ^{177}Lu auftretende, kurzdauernde Anreicherung in den Nieren stützt diese Annahme, da kleine Kolloide tubulär sezerniert und im distalen Tubulus gespeichert werden. Bei Vorliegen von Kolloiden mit grossen Teilchen würde die ^{177}Lu -Anreicherung in der Milz und in der Leber nur sehr langsam abnehmen.

Über den Ausscheidungsmechanismus mancher Seltener Erden (Cer, Promethium, Terbium, Holmium, Ytterbium und Yttrium) ist bekannt, dass sie mit zunehmender Ordnungszahl vorwiegend über die Nieren ausgeschieden werden und die Elimination über den Magendarmkanal und die Galle zurücktritt entsprechend der im Vergleich zu den leichten Lanthaniden wesentlich geringeren Anreicherung der schweren Lanthanide in der Leber (MAGNUSSON, 1963). SPODE und Mitarbeiter (1958) stellten nach intraperitonealer Injektion von ^{177}Lu bei Mäusen in den ersten 3 Tagen eine etwa viermal höhere ^{177}Lu -Ausscheidung im Blasenham als im Kot fest. In den letzten 3 Tagen der Untersuchungszeit, d.h. am 6. Tag, verliess nur noch eine geringe Menge ^{177}Lu den Organismus mit dem Urin.

Die eigenen Untersuchungen an Ratten nach intravenöser Injektion des radioaktiven Lutetiums erlauben keine Unterscheidung der ^{177}Lu -Ausscheidung im Urin von der im Kot. Es muss daher offenbleiben, in welchem Ausmass die in den ersten Tagen im Magen, in den Proben vom Dünndarm und Dickdarm sowie von allem in der Niere höhere Radioaktivität als im Blut auf eine Beteiligung der Niere und des Magendarmkanals an der ^{177}Lu -Ausscheidung zurückzuführen ist. Inwieweit eine Sekretion des Radiolutetiums mit der Galle erfolgt, ist unklar. Die im Vergleich zur Milz in der Leber um 17 Tage kürzere biologische Halbwertszeit des ^{177}Lu wäre allein keine ausreichende Begründung für eine solche Annahme.

^{177}Lu reichert sich in erheblichem Ausmass im Knochen an. SPODE und Mitarbeiter (1958) stellten bei weissen Mäusen nach intraperitonealer Injektion von radioaktivem Lutetium eine allmähliche Speicherung des ^{177}Lu im Knochen fest; nach 24 Stunden waren es 20 % der injizierten Dosis, und nach 7 Tagen, zum Zeitpunkt des Maximums der Knochenanreicherung, waren es 25 %. DURBIN und Mitarbeiter (1956) fanden bei Ratten dagegen nach 24 Stunden bereits etwa 65 % der injizierten ^{177}Lu -Menge im Knochen. Angaben über Untersuchungen zu späteren Zeitpunkten nach der intramuskulären Injektion liegen nicht vor. SPODE und Mitarbeiter (1958) beobachteten nach dem Gipfel der ^{177}Lu -Anreicherung im Knochen nach intraperitonealer Injektion dieses Radioisotops eine deutliche Abnahme der Radioaktivität im Knochen. Diese Ergebnisse lassen sich mit den eigenen nur mit grosser Zurückhaltung vergleichen, da das intraperitoneal injizierte Radiolutetium offensichtlich nur zum Teil resorbiert wird.

Bei den eigenen Untersuchungen werden 24 Stunden nach der intravenösen Injektion des Radiolutetiums 56,7 % der injizierten Dosis im gesamten Knochen gefunden, unter der Voraussetzung, dass auf das knöcherne Skelett etwa 6 % des Körpergewichts entfallen (CASTER und Mitarb., 1955). Zum Zeitpunkt des Maximums, 8 Tage nach der Injektion, ist dieser Anteil auf 90,1 % der injizierten Dosis gestiegen. In diesem Zusammenhang ist zu berücksichtigen, dass die aus den beiden Femurdiaphysen errechneten Werte nicht repräsentativ für das gesamte knöcherne Skelett zu sein brauchen. Nach einer Woche sinkt die ^{177}Lu -Konzentration im Knochen wieder ab.

Die innerhalb der ersten Woche zunehmende Aufnahme des radioaktiven Lutetiums im Knochen setzt eine Änderung der Verteilung nach der Injektion voraus. Das in den ersten Tagen im Knochen gespeicherte radioaktive Lutetium scheint vor allem aus der Skelettmuskulatur zu stammen. Zwei Gründe sprechen hierfür: die Radioaktivität im Skelettmuskel fällt am schnellsten von allen untersuchten Organen ab, und aufgrund des etwa 45 % betragenden Anteils der Skelettmuskulatur am Körpergewicht (HAGEMANN, 1960) ist die aus diesem Organ freigesetzte ^{177}Lu -Menge beträchtlich. Aus den Organen mit anfänglich hoher Radioaktivität, vor allem Leber, Milz und Nieren, können nur wenige Prozent des

Radiolutetiums stammen, die sich allmählich im knöchernen Skelett anreichern. Inwieweit ^{177}Lu aus nichtpräparierten Organen (Gehirn, Fell) und Geweben (Fett- und Bindegewebe) in das knöcherne Skelett gelangt, muss offenbleiben; auch die Literatur enthält keine entsprechenden Angaben hierfür.

Bisher ist unklar, an welchen feingeweblichen Strukturen im Knochen Lutetium sich abgelagert. Es ist bekannt, dass sich Lutetium sowie ähnlich schwere ausschliesslich dreiwertige Lanthanide und auch Yttrium völlig anders als die zweiwertigen Erdalkalimetalle Calcium, Strontium und Barium sowie das einwertige Fluor verhalten und nicht in die anorganische Substanz des Knochens eingebaut werden, sondern sich in der Matrix anreichern (McLEAN und BUDY, 1964). Möglicherweise hängt die Aufnahme des Lutetiums in den Knochen von der Bildung von Verbindungen mit Eiweisskörpern und sauren Mukopolysacchariden ab. Offensichtlich besitzen die im Knochen entstehenden Komplexverbindungen mit Lutetium eine beträchtliche Stabilität (McLEAN und BUDY, 1964).

Eingehende Untersuchungen über die Knochenablagerung schwerer Lanthanide, zu denen Lutetium gehört, erfolgten mit Yttrium (JOWSEY, 1955). Yttrium zählt chemisch zu den Seltenen Erden und verhält sich biologisch ähnlich (SPODE, 1958; SPODE und GENSICKE, 1958 a, b; MAGNUSSON, 1963). JOWSEY (1955) kommt zu dem Ergebnis, dass Yttrium vorwiegend gespeichert wird im Bereich der Epiphysenfuge, an der Oberfläche des Periosts, unregelmässig an den Oberflächen der Trabekel der Spongiosa sowie in der Umgebung der Haversschen Kanäle im Bereich der Meta- und Diaphyse. Histoautoradiographische Untersuchungen zeigen, dass sich Yttrium im Knochen an den Oberflächen solcher Gewebe anreichert, die einem erheblichen Umbau unterliegen. Eine Ablagerung im Osteoid wird verneint (JOWSEY, 1955).

Bei den eigenen Untersuchungen erfolgt im Rippenknorpel eine starke und anhaltende Radiolutetiumspeicherung, die höher ist als die ^{177}Lu -Anreicherung

in den meisten übrigen Organen, jedoch nicht die Radioaktivität im Knochen erreicht. Der Ort der Radiolutetiumablagerung im Rippenknorpel ist unbekannt.

Über die Anwendung von $^{177}\text{LuCl}_3$ zur Knochenszintigraphie wurde bisher nicht berichtet. Es ist vorstellbar, dass sich 7 Tage nach intravenöser Injektion dieser Verbindung gute Knochenszintigramme anfertigen lassen. ^{177}Lu weist jedoch deutlich kleinere Speicherungsunterschiede und geringere Anreicherungs-faktoren zwischen gesundem und regenerierendem Knochengewebe auf als die osteotropen Radioisotope ^{47}Ca , ^{85}Sr und ^{18}F (GEORGI und Mitarb., 1970). Der klinische Einsatz der von diesen Autoren verwendeten, in der bisher vorliegenden Zusammenfassung einer Veröffentlichung nicht näher bezeichneten ^{177}Lu -Verbindung wird von ihnen als nicht gerechtfertigt angesehen.

Möglicherweise bringt die Anwendung von Komplexverbindungen des ^{177}Lu Fortschritte in der Szintigraphie. Die Verteilung der Seltenen Erden ^{177}Lu , $^{176\text{m}}\text{Lu}$, ^{171}Er und ^{153}Sm im Organismus von Kaninchen wird durch Kombination mit Komplexbildnern stark verändert (O'MARA und Mitarb., 1969 a, b). Bei Vorliegen stabiler Komplexverbindungen, z.B. mit Diäthylen-triamin-pentaacetat (= DTPA), erfolgt eine rasche Ausscheidung durch den Urin ohne Aufnahme im Knochen oder in Organen mit erheblichem RES-Anteil, während weniger stabile Komplexverbindungen sich vorwiegend im RES anreichern. O'MARA und Mitarbeiter (1969 a, b) untersuchten auch mittelstabile Komplexverbindungen dieser Radioisotope, die sie mit Hilfe von Hydroxyäthylen-diamin-tetraacetat (=HÄDTA) oder Nitrotriacetat (= NTA) erzeugt hatten. Bereits 3,6 oder 24 Stunden nach intravenöser Injektion der Komplexverbindung fanden diese Autoren eine starke Speicherung der Radioaktivität im knöchernen Skelett, z.B. von 50 - 63 % der Dosis 3 Stunden nach der Injektion. In der gesamten Skelettmuskulatur, der Leber und dem Knochenmark reicherten sich nur jeweils 0,5 - 11,7 % der injizierten Dosis an. Offensichtlich erfolgte eine rasche und erhebliche Ausscheidung der restlichen Radioaktivität über die Nieren. Im Hinblick auf die Knochenszintigraphie sind diese Ergebnisse von grosser Wichtigkeit, da sich infolge der verringerten Hintergrundradioaktivität das knöcherne Skelett deutlich darstellt.

Zusammenfassung

Die nuklearmedizinische Anwendung radioaktiver Isotope des zu den Seltenen Erden gehörenden Lutetiums veranlasste eigene tierversperimentelle Verteilungsstudien mit ^{177}Lu . Bei männlichen Wistar-Ratten wurde die Kinetik der Gesamtkörperradioaktivität und der Radioaktivität in 16 Organen (Vollblut, Leber, Milz, Magen, Dünndarm, Dickdarm, Pankreas, Nieren, Nebennieren, Lungen Herz, Skelettmuskulatur, Knochen, Rippenknorpel, Hoden, Nebenhoden) nach intravenöser Injektion von $10\text{ }\mu\text{Ci }^{177}\text{Lu}$ (trägerfrei) über mindestens 32 Tage untersucht.

In den ersten 24 Stunden werden etwa 15 % der verabreichten Radioaktivitätsmenge ausgeschieden, in den nächsten 10 Tagen nur noch weitere 10 %. Im Gesamtkörper beträgt vom 11. Tage nach der Injektion die effektive Halbwertszeit des ^{177}Lu 6,2 Tage, die biologische Halbwertszeit 70 Tage. Geringfügig länger sind die biologische und effektive Halbwertszeit im Knochen (Femur), während die der übrigen untersuchten Organe wesentlich kürzer ist. Hierbei liegt die biologische Halbwertszeit des ^{177}Lu zwischen 11 und 37 Tagen und die effektive Halbwertszeit zwischen 4,2 und 5,7 Tagen. Besonders schnell verschwindet das ^{177}Lu aus der Skelettmuskulatur, Herz, Leber, Nieren und Lungen. Knochen, Leber, Nieren und Lungen enthalten in den ersten 4 Stunden nach intravenöser Injektion des Radiolutetiums über 1 % der injizierten Dosis/g Organ. Im Knochen reichert sich ^{177}Lu bis zum 8. Tag nach der Injektion zunehmend an, um danach abzusinken. In den übrigen Organen fällt die Radioaktivität bereits nach den ersten 4 Stunden mehr oder weniger rasch ab.

Im Hinblick auf die Knochenszintigraphie ist bemerkenswert, dass 8 Tage nach intravenöser Injektion des $^{177}\text{LuCl}_3$ das knöcherne Skelett 90,1 % der injizierten Dosis enthält.

Literatur

- 1 CASTER, W.O., PONCELET, J., SIMON, A.B., ARMSTRONG, W.D.:
Tissue Weights of the Rat. I. Normal Values Determined by Dissection and
Chemical Methods. Proc.Soc.Exp.Biol. (N.Y.) 91 (1955), 122 - 126
- 2 CHRISTOPHERSON, W.M., BERG, H.F., KYKER, G.C., u. BRUCER, M.:
Studies of Radiolutecium in the Mammary Gland. USAEC Report,
ORINS- 12 (1955), 332 - 336
- 3 CHRISTOPHERSON, W.M., KYKER, G.C., BERG, H.F., u. BRUCER, M.:
Effect of Specific Activity on Distribution of Radiolutecium (Lu¹⁷⁷).
Proc.Soc.Exp.Biol. (N.Y.) 95 (1957), 750 - 754
- 4 CORK, J.M., KELLER, H.B., u. STODDARD, A.E.: Radioactivity in Holmium 166,
Thulium 170, and Lutecium 177. Physical Rev. 76 (1949), 986 - 987
- 5 DOUGLAS, D. G.: Radiations from Lu¹⁷⁷. Physical Rev. 75 (1949), 1960 - 1961
- 6 DURBIN, P., WILLIAMS, M., GEE, M., NEWMAN, R., u. HAMILTON, J.:
Metabolism of the Lanthanons in the Rat. Proc.Soc.Exp.Biol. (N.Y.) 91
(1956), 78 - 86
- 7 GEORGI, P., DREYER, J., SINN, H., u. MATZKU, S.: Experimentelle und
klinische Untersuchungen über den Einsatz osteotroper Radiopharmaka bei
der Skelettszintigraphie. 8. Jahrestagung der Gesellschaft für Nuclearmedizin,
Hannover, 1970, Mitteilung Nr. 101
- 8 HAGEMANN, E.: Ratte und Maus. Versuchstiere in der Forschung. S. 84 - 91,
Walter de Gruyter & Co., Berlin, 1960
- 9 HAISSINSKY, M., u. ADLOFF, J.-P.: Radiochemisches Lexikon der Elemente
und ihrer Isotope. Wichtige Eigenschaften und Anwendungen. S. 106,
Ferd. Dümmlers Verlag, Bonn • Hannover • München, 1968
- 10 HAMILTON, J.G.: The Metabolic Properties of the Fission Products and
Actinide Elements. Rev. Med. Physics 20 (1948), 718 - 728
- 11 HAYES, R.L., BYRD, B.L., u. CARLTON, J.E.: Rare Earths as Possible Bone-
Scanning Agents. Research Report-Medical Division, Oak Ridge ORAU - 107
(1968), 133 - 135

- 12 JOWSEY, J.: Localization of Yttrium in Bone. USAEC Report, ORINS - 12 (1955), 311 - 320
- 13 KENNETH, L., KRABbenhOFT, M.D., FANNO, L., GREEN, M.S.:
Some New Portable Radioactive Sources for Diagnostic Radiography.
Amer. J. Roentgenol. 90 (1963), 1123 - 1142
- 14 KYKER, G.C., CHRISTOPHERSON, W.M., BERG, H.F., u. BRUCER, M.:
Selective irradiation of lymph nodes by radiolutecium (Lu ¹⁷⁷).
Cancer 9 (1956), 489 - 497
- 15 MAGNUSSON, G.: The Behaviour of Certain Lanthanons in Rat.
Acta Pharmacol. 20, Suppl. 12 (1963), 1 - 95
- 16 McLEAN, F.C.: Radioisotopes and Bone. A Symposium. S. 317, Blackwell
Scientific Publications, Oxford, 1962
- 17 McLEAN, F.C., u. BUDY, A.M.: Radiation, Isotopes, and Bone. S. 151,
Academic Press, New York and London, 1964
- 18 O'MARA, R.E., McAfee, J.G., u. SUBRAMANIAN, G.: Rare earth nuclides
as potential agents for skeletal imaging. J.nucl.Med. 10 (1969), 49 - 51 (a)
- 19 O'MARA, R.E., McAfee, J.G., u. SUBRAMANIAN, G.: Clinical experiments
with the rare earths as bone scanning agents. J.nucl.Med. 10 (1969), 363 (b)
- 20 REMY, H.: Lehrbuch der Anorganischen Chemie. Elfte neubearbeitete Auflage,
Bd.II, S. 570 - 597. Akademische Verlagsgesellschaft Geest & Portig K.-G.,
Leipzig, 1961
- 21 RÖMPF, H.: Chemie-Lexikon. Bd.II, S. 3791, Stuttgart, 1960
- 22 SPODE, E.: Über die Verteilung von Radioyttrium und Seltenen Erden im
Organismus bei unterschiedlicher Applikationsart. Radioaktive Isotope
in Klinik und Forschung, Bd. III, S. 359 - 365, Urban & Schwarzenberg,
München - Berlin, 1958 (a)
- 23 SPODE, E.: Über die Verteilung von Radioyttrium und radioaktiven Seltenen
Erden im Säugerorganismus. Z. Naturforschung 136 (1958), 286 - 291 (b)
- 24 SPODE, E.: Experimenteller Beitrag zur Frage einer interstitiellen Betrach-
lungstherapie mit offenen radioaktiven Präparaten. Strahlentherapie 108 (1959),
296 - 300

- 25 SPODE, E., u. GENSICKE, F.: Über das Verteilungsmuster von Radio-Cer (^{144}Ce) im Organismus der weissen Maus. Naturwiss. 45 (1958), 117 (a)
- 26 SPODE, E., u. GENSICKE, F.: Zur Frage von trägerfreiem Radiolanthan (^{140}La) im Mäuseorganismus. Naturwiss. 45 (1958), 135 - 135 (b)
- 27 SPODE, E., GENSICKE, F., u. GLASER, R.: Zur Frage der Verteilung von Radiolutetium (^{177}Lu) im Organismus der Maus bei unterschiedlicher Applikationsart. Experientia 14 (1958), 456 - 457

Lebenslauf

Am 19. Februar 1944 wurde ich als Tochter des Studiendirektors Hermann Wunderlich und seiner Ehefrau Annemarie, geb. Jülke, in Breslau/Schlesien geboren.

1946 übersiedelten wir nach Lengde/Krs. Goslar. 1950 zogen meine Eltern nach Hohenkirchen Krs. Friesland u, wo ich von 1950 - 1954 die Grundschule und anschliessend bis 1960 das Progymnasium Hohenkirchen besuchte. Danach wechselte ich auf das Mariengymnasium Jever über und legte dort 1963 die Reifeprüfung ab.

Am Anschluss daran begann ich an der Universität Würzburg das Studium der Medizin und bestand hier die Ärztliche Prüfung.

Die Medizinalassistentenzeit verbrachte ich in der Chirurgischen Abteilung des St. Josefstifts in Celle, in der Medizinischen Klinik des Oldenburgischen Landeskrankenhauses Sanderbusch und in der Nuklearmedizinischen Abteilung der Medizinischen Klinik im Klinikum Westend der Freien Universität Berlin, an der ich zur Zeit als wissenschaftliche Assistentin tätig bin.

Im November 1970 erhielt ich die Approbation als Ärztin.

